

PREPARATION OF SUSTAINED RELEASE MICROCAPSULE

Publication number: JP60100516

Publication date: 1985-06-04

Inventor: OKADA HIROAKI; OGAWA TAIRIYOU; YASHIKI KOUJI

Applicant: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD

Classification:






- international: A61K9/66; A61K9/16; A61K9/52; A61K38/05; A61K38/08; A61K38/09; A61K38/22; A61K38/33; A61K38/37; B01J13/02; B01J13/12; A61K9/16; A61K9/52; A61K38/05; A61K38/08; A61K38/22; A61K38/33; A61K38/36; B01J13/02; B01J13/06; (IPC1-7): A61K9/66

- european: A61K9/16H6D4; A61K9/16P4; A61K38/05; A61K38/08; A61K38/09; A61K38/33; A61K38/37; B01J13/02; B01J13/12B

Application number: JP19830207760 19831104

Priority number(s): JP19830207760 19831104

Also published as:

 EP0145240 (A2)
 US5061492 (A1)
 US4917893 (A1)
 US4711782 (A1)
 US4652441 (A1)

[more >>](#)

[Report a data error here](#)

Abstract of JP60100516

PURPOSE: To obtain the titled capsule efficiently, by using a solution containing a water-soluble drug and a substance to retain a drug as an inner water layer, raising the viscosity of it to a specific viscosity or solidifying it, preparing an emulsion by the use of a solution containing a high-molecular-weight polymer as an oily layer, subjecting it to drying method in water. **CONSTITUTION:** A W/O type emulsion comprising 0.001-90wt% water-soluble drug (having high hydrophilic nature and low partition coefficient of oil and water: polypeptide such as leuteinizing hormone-releasing hormone, etc, having physiological activity, antibiotic such as gentamicin, etc., antipyretic, analgesic, anti-inflammatory drug, etc. such as sodium salicylate, etc.), and a solution containing 0.05-80wt% substance to keep a drug (e.g., natural or synthetic rubber, high polymer compound) is prepared. In the operation, viscosity of the inner water layer is raised to >=about 500cp or it is solidified, the prepared emulsion is subjected to drying method in water, to give a sustained release microcapsule of the water-soluble drug. It has low aggregation of capsule each other, and uniform sphericity.

Data supplied from the [esp@cenet](#) database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭60-100516

⑮ Int. Cl.⁴
A 61 K 9/66

識別記号 庁内整理番号
6742-4C

⑬ 公開 昭和60年(1985)6月4日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全15頁)

⑭ 発明の名称 徐放型マイクロカプセルの製造法

⑯ 特 願 昭58-207760

⑰ 出 願 昭58(1983)11月4日

⑱ 発 明 者 岡 田 弘 晃 吹田市山田南44番11-704号
⑱ 発 明 者 小 川 泰 亮 茨木市中穂積1-7番32-503号
⑱ 発 明 者 矢 敷 孝 司 宝塚市泉が丘20番18号
⑲ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地
⑳ 代 理 人 弁理士 天 井 作 次

明 細 書

1. 発明の名称

徐放型マイクロカプセルの製造法

2. 特許請求の範囲

水溶性薬物および薬物保持物質を含む液を内水層とし、高分子重合物を含む溶液を油層とするW/O型乳化物をつくり、この場合内水層を粘度約5000cp以上に増粘ないし固化し、ついで、得られた乳化物を水中乾燥法に付すことを特徴とする水溶性薬物の徐放型マイクロカプセルの製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、水溶性薬物の徐放型マイクロカプセルの製造法に関する。

長期間の投与を必要とする薬物については、種々の剤型が提唱されている。その中でも、特開昭57-118512号公報には、鉱物油、植物油などのコアセルベーション剤を用いた相分離法によるマイクロカプセル化が開示されているが、このような方法で得られたマイクロカプセルは、製

造の過程で粒子同士が粘着し易いという欠点を有する。

このような事情に鑑み、本発明者らは、水溶性薬物の徐放型製剤を開発するため、鋭意研究したところ、三層エマルションを形成し水中乾燥法によってマイクロカプセル化する過程において、内水層を高粘度ないし固化することによって、効率よく、優れた性質を有するマイクロカプセルを得ることができることを見出し、これに基づいてさらに研究した結果、本発明を完成した。

本発明は、水溶性薬物および薬物保持物質を含む液を内水層とし、高分子重合物を含む溶液を油層とするW/O型乳化物をつくり、この場合の内水層を約5000cp以上に増粘ないし固化し、ついで得られた乳化物を水中乾燥法に付すことを特徴とする水溶性薬物の徐放型マイクロカプセルの製造法である。

本発明で用いられる水溶性薬物とは、親水性が強く、油水分配率の小さいものが挙げられる。油水分配率の小さいものとは、たとえばオクタノ-

ル/水間の油水分配率が約0.1以下のものをいう。

該水溶性薬物としては、特に限定されないが、生理活性を有するポリペプチド、その他の抗生物質、抗腫瘍剤、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮咳去たん剤、鎮静剤、筋弛緩剤、抗てんかん剤、抗潰瘍剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、抗凝血剤、止血剤、抗結核剤、ホルモン剤、麻薬拮抗剤などが挙げられる。

本発明で用いられる生理活性を有するポリペプチドとしては、2個以上のペプチドによって構成されるもので、分子量約200~80000のものが好ましい。

該ポリペプチドの具体例としては、たとえば黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)、これと同様の作用を有する誘導体であって、式(I) (Pyr)Glu-R₁-Trp-Ser-R₂-R₃-R₄-Arg-Pro-R₅ (I) [R₁はHis, Tyr, Trpまたはp-NH₂-Phe, R₂はTyrまたはPhe, R₃はGlyまたはD型のアミノ

酸残基, R₄はLeu, IleまたはNle, R₅はGly-NH-R₆ (R₆はHまたは水酸基を有しまたは有しない低級アルキル基)またはNH-R₆ (R₆は前記と同意義)を示す。)で表わされるポリペプチドまたはその塩が挙げられる[米国特許第3,853,837, 同第4,008,209, 同第3,972,859, 英国特許第1,423,083, プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America) 第78巻第6509~6512頁(1981年)参照]。

上記式(I)において、R₃で示されるD型のアミノ酸残基としては、たとえば炭素数が9までのα-D-アミノ酸(例、D-Leu, Ile, Nle, Val, Nval, Abu, Phe, Phg, Ser, Thr, Met, Ala, Trp, α-Aibu)などがあげられ、それらは適宜保護基(例、t-ブチル, t-ブトキシ, t-ブトキシカルボニルなど)を有していてもよい。勿論ペプチド(I)の酸塩、金属錯体化合物もベ

プチド(I)と同様に使用しうる。

式(I)で表わされるポリペプチドにおけるアミノ酸、ペプチド、保護基等に関し、略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に関し光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

なお、本明細書においては、上記(I)式においてR₁=His, R₂=Tyr, R₃=D-Leu, R₄=Leu, R₅=NHCH₂-CH₃であるポリペプチドを「TAP-144」と称する。

また、該ポリペプチドとしては、LH-RH拮抗物質(米国特許第4086219号, 同第4124577号, 同第4253997号, 同第4317815号, 同第329526号, 同第368702号参照)が挙げられる。

また、さらに該ペプチドとしては、たとえばインスリン、ソマトスタチン、ソマトスタチン誘導

体(米国特許第4087390号, 同第4093574号, 同第4100117号, 同第4253998号参照), 成長ホルモン, プロラクチン, 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH), メラノサイト刺激ホルモン(MSH), 甲状腺ホルモン放出ホルモン(TRH)その塩およびその誘導体(特開昭50-121273号, 特開昭52-116465号公報参照), 甲状腺刺激ホルモン(TSH), 黄体形成ホルモン(LH), 卵胞刺激ホルモン(FSH), パソプレシン, パソプレシン誘導体(デスモプレシン[日本内分泌学会雑誌, 第54巻第5号第676~691頁(1978)]参照), オキシトシン, カルシトニン, 副甲状腺ホルモン, グルカゴン, ガストリン, セクレチン, パンクレオザイミン, コレシストキニン, アンジオテンシン, ヒト胎盤ラクトゲン, ヒト絨毛性ゴナドトロピン(HCG), エンケファリン, エンケファリン誘導体(米国特許第4277394号, ヨーロッパ特許出願公開第31567号公報参照), エンドルフィン, キョウトルフィン, インターフ

ェロン(α型, β型, γ型), インターロイキン(I, II, III), ダフトシン, サイモポイエチン, サイモシン, サイモスチムリン, 胸腺液性因子(THF), 血中胸腺因子(FTS)およびその誘導体(米国特許第4229438号参照), およびその他の胸腺因子[医学のあゆみ, 第125巻, 第10号, 835-843頁(1983年)], 腫瘍壊死因子(TNF), コロニー誘発因子(CSF), モチリン, デイノルフィン, ボムベシン, ニュウロテンシン, セルレイン, ブラディキニン, ウロキナーゼ, アスパラギナーゼ, カリクレイン, サブスタンスP, 神経成長因子, 血液凝固因子の第Ⅲ因子, 第Ⅳ因子, 塩化リゾチム, ポリミキシンB, コリスチン, グラミシジン, バシドラシンなどが挙げられる。

上記抗腫瘍剤としては、塩酸ブレオマイシン, メソトレキセート, アクチノマイシンD, マイトマイシンC, 硫酸ビンブラスチン, 硫酸ビンクリスチン, 塩酸ダウノルビシン, アドリアマイシン, ネオカルチノスタチン, シトシンアラビノシド,

フルオロウラシル, テトラヒドロフル-5-フルオロウラシル, クレスチン, ビシバニール, レンチナン, レバミゾール, ベスタチン, アジメキソン, グリチルリチン, ポリI:C, ポリA:U, ポリICLCなどが挙げられる。

上記の抗生物質としては、例えばゲンダマイシン, ジベカシン, カネンドマイシン, リビドマイシン, トブラマイシン, アミカシン, フラジオマイシン, シソマイシン, 塩酸テトラサイクリン, 塩酸オキシテトラサイクリン, ロリテトラサイクリン, 塩酸ドキシサイクリン, アンピシリン, ペラシリン, チカルシリン, セファロチン, セファロリジン, セフォチアム, セフスロジン, セフメノキシム, セフメタゾール, セファゾリン, セフォタキシム, セフォペラゾン, セフトキシム, モキシラクタム, チエナマイシン, スルファゼシン, アズスレオナムなどが挙げられる。

上記の解熱, 鎮痛, 消炎剤としては、サリチル酸ナトリウム, スルピリン, フルフェナム酸ナトリウム, ジクロフェナクナトリウム, インドメ

タシンナトリウム, 塩酸モルヒネ, 塩酸ベチジン, 酒石酸レボルファノール, オキシモルフォンなどが、鎮咳去たん剤としては、塩酸エフェドリン, 塩酸メチルエフェドリン, 塩酸ノスカピン, リン酸コデイン, リン酸ジヒドロコデイン, 塩酸アロクラマイド, 塩酸クロフェジアノール, 塩酸ピコペリダミン, クロベラスチン, 塩酸プロトキロール, 塩酸イソプロテノール, 硫酸サルブタモール, 硫酸テルブタリンなどが、鎮静剤としては、塩酸クロルプロマジン, プロクロルペラジン, トリフロペラジン, 硫酸アトロピン, 臭化メチルスコポラミンなどが、筋弛緩剤としては、メタンサルホン酸アリジノール, 塩化ツボクラリン, 臭化パンクロニウムなどが、抗てんかん剤としては、フェニトインナトリウム, エトサクシミド, アセタゾラミドナトリウム, 塩酸クロルジアゼポキシドなどが、抗潰瘍剤としては、メトクロプロミド, 塩酸ヒスチジンなどが、抗うつ剤としては、イミプラミン, クロミプラミン, ノキシアチリン, 硫酸フェネルジンなどが、抗アレルギー剤としては、

塩酸ジフェンヒドラミン, マレイン酸クロルフェニラミン, 塩酸トリベレナミン, 塩酸メトジラジン, 塩酸クレミゾール, 塩酸ジフェニルピラリン, 塩酸メトキシフェナミンなどが、強心剤としては、トランスバイオキソカンファー, テオフィロール, アミノフィリン, 塩酸エチレフリンなどが、不整脈治療剤としては、塩酸プロプラノール, 塩酸アルブレンロール, 塩酸ブフェロール, 塩酸オキシブレンロールなどが、血管拡張剤としては、塩酸オキシフェドリン, 塩酸ジルチアゼム, 塩酸トラゾリン, ヘキソベンジン, 硫酸バメタンなどが、降圧利尿剤としては、ヘキサメトニウムブロミド, ベントリニウム, 塩酸メカミルアミン, 塩酸エカラジン, 塩酸クロニジンなどが、糖尿病治療剤としては、グリミジンナトリウム, グリピザイド, 塩酸フェンフォルミン, 塩酸ブフォルミン, メトフォルミンなどが、抗凝血剤としては、ヘパリンナトリウム, クエン酸ナトリウムなどが、止血剤としては、トロンボプラスチン, トロンビン, メナジオン亜硫酸水素ナトリウム, アセトメナフト

ン、 ϵ -アミノカプロン酸、トラネキサム酸、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、アドレノクロムモノアミノグアニジンメタンスルホン酸塩などが、抗結核剤としては、イソニアジド、エタンブトール、パラアミノサリチル酸ナトリウムなどが、ホルモン剤としては、コハク酸アレドニゾロン、リン酸ナトリウムアレドニゾロン、デキサメタゾン硫酸ナトリウム、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、リン酸ヘキサステロール、酢酸ヘキサステロール、メチマゾールなどが、麻酔拮抗剤としては、塩化レバロルフェン、塩化ナロルフィン、塩化ナロキソンなどが、それぞれ挙げられる。

上記水溶性薬物の使用量は、薬物の種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などにより異なるが、内水層中の濃度としては、約0.001%ないし約90%(W/W)、より好ましくは0.01%ないし80%(W/W)から選ばれる。

本発明で用いる薬物保持物質としては、水溶性で、油層の有機溶媒に溶解し難いもので、水に溶解した状態で、すでに粘性の高い半固体状となる

か、あるいは、何かの外的因子、たとえば温度、pH、金属イオン(Cu^{++} , Al^{+++} , Zn^{++} など)、有機酸(酒石酸、クエン酸、タンニン酸など)あるいはその塩(クエン酸カルシウムなど)、化学縮合剤(グルタルアルデヒド、アセトアルデヒドなど)などの作用を与えることによって、より著しく粘度が増大し、半固体状ないしは固体状のマトリックスとなる性質を有する物質をいう。

該薬物保持物質の例としては、天然あるいは合成のゴム質あるいは高分子化合物があげられる。

天然のゴム質としては、アカシアガム、アイルランド苔、カラヤガム、トラガカントガム、グアヤクガム、キサンタンガム、ローカストビーンガムなどが挙げられ、天然の高分子化合物としては、カゼイン、ゼラチン、コラーゲン、アルブミン(例、ヒト血清アルブミン)、グロブリン、フィブリンなどの蛋白質、セルロース、デキストリン、ペクチン、デンプン、寒天、マンナンなどの炭水化合物が挙げられる。これらは、そのままでもよいし、あるいは、一部化学的に修飾した合成ゴム質

たとえば上記の天然のゴム質をエステル、エーテルとしたもの(メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、コハク酸ゼラチンなど)、加水分解処理したもの(例、アルギン酸ナトリウム、ペクチン酸ナトリウムなど)あるいはこれらの塩などの形でよい。

合成の高分子化合物としては、たとえば、ポリビニル化合物(ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルエーテルなど)、ポリカルボン酸(ポリアクリル酸、ポリメタアクリル酸、カーボボール[Goodrich社]など)、ポリエチレン化合物(ポリエチレングリコールなど)、ポリサッカライド(ポリシュクロース、ポリグルコース、ポリラクトースなど)およびこれらの塩などが挙げられる。

また、前記の外的因子によって縮合、架橋が進行し、高分子化合物となりうるものも含まれる。

これらの化合物の中で、とりわけ、ゼラチン、アルブミン、ペクチンあるいは寒天などが特に好

ましい。

これらの化合物は、1種類でもよく、また混合しても使用され、その使用する量は化合物の種類によって異なるが、内水層中での濃度が約0.05%ないし80%(W/W)となる量、さらに好ましくは約0.1%ないし50%(W/W)となる量から選ばれるが、後述のW/O型乳化物にしたときの内水層の粘度が当初から約5000cp以上、さらに好ましくは約10000cp以上となる量、あるいは外的因子により内水層の粘度を約5000cp以上、さらに好ましくは約10000cp以上に増大せしめるかまたは固化せしめる量が必要である。

該高分子重合物としては、水に難溶または不溶で、生体適合性のある高分子重合物を示し、その例としてはたとえば、生体内分解型としてポリ脂肪酸エステル(ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸など)、ポリ- α -シアノアクリル酸エステル、ポリ- β -ヒドロキシ酪酸、ポリアルキレンオキサレート(ポリトリメ

チレンオキサレート、ポリテトラメチレンオキサレートなど)、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、あるいはその他のポリカーボネート(ポリエチレンカーボネート、ポリエチレングロビレンカーボネートなど)、ポリアミノ酸(ポリ- α -ベンジル-L-グルタミン酸、ポリ-L-アラニン、ポリ-L-メチル-L-グルタミン酸など)などが挙げられる。さらに、生体適合性を有するその他の高分子重合体として、ポリステレン、ポリアクリル酸、ポリメタアクリル酸、アクリル酸とメタアクリル酸との共重合体、ナイロン、テトロン、ポリアミノ酸、シリコンポリマー、デキストランステアレート、エチルセルロース、アセチルセルロース、ニトロセルロース、ポリウレタン、無水マレイン酸系共重合体、エチレンビニールアセテート系共重合体、ポリビニールアセテート、ポリビニールアルコール、ポリアクリルアミドなどが挙げられる。これらの重合体は一種でもよく、また2種以上の共重合体、あるいは単なる混合物でもよく、またその塩でもよい。

し90%(W/W)、さらに好ましくは約2ないし60%(W/W)から選ばれる。

上記高分子重合体を含む溶液(油層)は、高分子重合体を溶媒中に溶解したものが用いられる。

該溶媒としては、沸点が約120℃以下で、かつ水と混和しない性質のもので、高分子重合体を溶解するものであればよく、たとえばハロゲン化アルカン(例、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、ジクロロメタン、トリクロロエタン、四塩化炭素など)、酢酸エチル、エチルエーテル、シクロヘキサン、ベンゼン、 n -ヘキサン、トルエンなどが挙げられ、これらは2種以上混合して用いてもよい。

マイクロカプセルの製造方法は、まず、水に薬物保持物質を前記の濃度になる量を用いて溶解し、これに水溶性薬物を前記の濃度になる量を加えて共に溶解し、内水層とする。

これらの内水層中には、水溶性薬物の安定性、溶解性を保つためのpH調整剤として、炭酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、リ

これらの重合体の中で、特に、注射剤として用いる場合は生体内分解型高分子重合体が好ましく、最も好ましいものとしては、ポリ乳酸、乳酸とグリコール酸との共重合体、あるいはその混合物が挙げられる。

本発明に使用されるこれらの高分子重合体の平均分子量は約2000ないし800000のものが好ましく、より好ましくは約5000ないし200000の範囲から選定される。

上記の高分子重合体として、乳酸-グリコール酸共重合体を用いる場合、その組成比は約100/0ないし50/50が好ましい。

これら高分子重合体の使用する量は、水溶性薬物の薬理活性の強さと、薬物放出の速度および期間などによって決まり、たとえば水溶性薬物に対して1/5ないし10000倍(重量比)の量で調製されるが、好ましくは1ないし1000倍(重量比)の量の重合体をマイクロカプセル基剤として用いるのがよい。

油層中の高分子重合体の濃度は、約0.5ない

し酸またはそれらのナトリウム塩あるいはカリウム塩、塩酸、水酸化ナトリウムなどを添加してもよい。また、さらに水溶性薬物の安定化剤として、アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウムなどを、あるいは保存剤として、パラオキシ安息香酸エステル類(メチルパラベン、プロピルパラベンなど)、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサルなどを添加してもよい。

このようにして得られた内水層を、高分子重合体を含む溶液(油層)中に加え、ついで乳化操作を行ない、W/O型乳化物をつくる。

該乳化操作は、公知の分散法が用いられる。該方法としては、たとえば、超音波振とう法、プロベラ型攪拌機あるいはタービン型攪拌機などのミキサーによる方法、コロイドミル法、ホモジナイザー法、超音波照射法などが挙げられる。

このようにして得られたW/O型乳化物の内水層の粘度が当初から約5000cp以上、さらに

好ましくは約10000cp以上ある場合は、そのまま次の油層中の溶媒の脱着に移るが、そうでない場合は、何らかの外的因子により内水層の粘度を約5000cp以上、さらに好ましくは約10000cp以上に増大させるか、ないしは固化させる。

その方法としては、たとえば、加熱処理や、冷却して低温にするか、冷凍する方法、pHを酸性またはアルカリ性にする方法、金属イオン（アカシアガムに鉄イオン、カルボキシメチルセルローズにアルミニウムあるいは銅イオン、ペクチン酸ソーダにカルシウムあるいはマグネシウムイオンなど）、有機酸あるいはその塩（アルギン酸ソーダにクエン酸カルシウム、ポリビニールアルコールにアジピン酸あるいは酒石酸など）などを添加する方法などがある。また、化学縮合剤（グルタルアルデヒド、アセトアルデヒドなど）によって内水層中の高分子化合物を架橋縮合する方法も挙げられる。

加熱処理する方法としては、油層中溶媒の蒸発

を防ぐため密閉容器内で行う必要があり、熱硬化温度以上であればよく、たとえば蛋白質の場合、通常、約40℃ないし120℃の温度で、約5分ないし8時間処理することによって内水層を増粘あるいは固化する。

冷却して低温にする方法としては、約-5℃ないし約35℃に冷却し、攪拌下、約1分ないし6時間冷却を続ける。たとえば、寒天のゲル化温度は約40℃であり、乳化時は約50℃ないし80℃に加熱して行い、その後、上記条件下で固化する。いずれの内水層の場合も、約-60℃ないし0℃まで冷却して凍結させてもよいが、その場合は油層の固化温度以上にする。

金属イオン、有機酸あるいはその塩などを添加する方法としては、その量は内水層の薬物保持物質の添加量に依存し、約1/2ないし20倍のモル比であればよく、より好ましくは約1ないし10倍のモル比であればよい。増粘および固化に要する時間は約6時間以内が好ましい。

化学縮合剤によって内水層中の高分子化合物を

架橋縮合する方法としては、化学縮合剤としてはたとえばグルタルアルデヒド、アセトアルデヒドの水溶液~~を主成分~~、ハロゲンアルカン（クロロホルム、ジクロロメタンなど）、トルエンなどの溶媒に溶解したものが挙げられ、特に後者の油層中溶媒と混合し得る溶液が、内水層の粒子径を増大させないのでより好ましい。内水層に添加した薬物保持物質の量の約2ないし5倍モル量の化学縮合剤を添加し、約1ないし10時間、攪拌下反応させる。

さらに具体的に例示すれば、薬物保持物質としてゼラチンを用いる場合、所定の粒子径のW/O型エマルジョンを調整した後、約5ないし30分程、攪拌しながら約0ないし10℃に冷却し、内水層をゲル化させ半固体状とする。また、薬物保持物質として寒天を用いる場合はゼラチンよりも低濃度の使用によって所望の半固型化が得られ、方法としてはゼラチンの場合とほぼ同様に行なえる。さらに、アルブミンを用いる場合は、固型化のためにグルタルアルデヒドなどの縮合剤を用い

て行なう。それには、たとえば約5ないし50%のヒト血清アルブミン水溶液に水溶性薬物を溶解し、これを高分子重合物の有機溶媒中に加え、W/O型エマルジョンを作る。これに、約1ないし50%の濃度で抽出溶解したグルタルアルデヒドの油層と混合しうる有機溶媒溶液を加え、攪拌下約1ないし10時間反応させ、内水層を固化させる。この場合、アルブミンのかわりに架橋縮合され増粘あるいは固化する物質であればよく、グロブリン、ゼラチン、カゼイン、コラーゲンなどのポリアミノ酸が挙げられる。また、反応後は残存する縮合剤を不活性化する目的で、-NH₂基などの容易に縮合剤と反応し得る化合物、たとえばエタノールアミン、アミノ酢酸などを加えてもよい。

また、pHを変化させることによって増粘性を示すもの、たとえば、カルボキシビニールポリマー（カーボボール、B.F. Goodrich社、米国など）などを内水層に添加する場合は、別に水酸化ナトリウムの約1~20%濃度のエタノールあるいは

メタノール溶液をつくり、その少量を調製した W/O 型エマルジョンに添加し、内水層の粘度を増大する。

ついで、このようにして調製された W/O 型エマルジョンを水中乾燥法に付す。すなわち、該 W/O 型エマルジョンをさらに第3層目の水層中に加え、W/O/W 型の3層エマルジョンを形成させた後、油層中の溶媒を脱着させ、マイクロカプセルを調製する。

外層の水層中に乳化剤を加えてもよく、その例としては、一般に安定な O/W 型エマルジョンを形成するものであればいずれでもよいが、たとえば、アニオン界面活性剤（オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、非イオン性界面活性剤（ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル〔Tween 80, Tween 60, アトラスパウダー社〕、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体〔HCO-60, HCO-50, 日光ケミカルズ〕など）、あるいはポリビニールピロリドン、ポリビニールアルコール、カ

ルボキシメチルセルローズ、レシチン、ゼラチンなどが挙げられ、これらの中の一つ種か、いくつかを組合せて使用してもよい。使用の際の温度は約 0.01% から 20% の範囲から適宜、選定でき、より好ましくは約 0.05% から 10% の範囲で用いられる。

油層の溶媒の脱着は、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、プロペラ型攪拌機、あるいはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら徐々に減圧して行なうか、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら脱着する。この場合、高分子重合物の固化がある程度進行し、内水層から薬物の放出による損失が減少した時点で、溶媒の脱着をより完全にすることを目的で、W/O/W 型エマルジョンを徐々に加温して行くと所要時間を短縮することができる。また、温度以外の方法で増粘化および固化を行う場合は、単に W/O/W 型エマルジョンを攪拌下放置するか、加温するか、窒素ガスなどを吹きつけるかすることなどによって脱着してもよい。この溶媒の

脱着過程は薬物の放出をコントロールするマイクロカプセルの表面構造を大きく左右する重要な過程である。たとえば、脱着の速度を速く行うことによって、表面に多くの細孔を生じ、またより大きな細孔となり、薬物放出速度を高める。

このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離あるいはろ過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している遊離の水溶性薬物、薬物保持物質などを、蒸留水で数回繰返し洗滌し、必要であれば加温し減圧下でマイクロカプセル中の水分の脱着およびマイクロカプセル膜中の溶媒の脱着をより完全に行なう。

上記で得られたマイクロカプセルは、必要であれば軽く粉碎した後、篩過して、大きすぎるマイクロカプセル部分を除去する。マイクロカプセルの粒子径は、徐放性の程度により懸濁剤として使用する場合には、その分散性、通針性を満足させる範囲であればよく、たとえば、平均径として約 0.5 ~ 400 μm の範囲が挙げられ、より好ましくは約 2 ~ 200 μm の範囲にあることが望ま

れる。

このように、本発明の方法によれば、内水層の破壊が少なく、W/O/W 型エマルジョン調製時に、高い剪断応力を負荷することができ、粒子径の制御が容易で、効率良く細いマイクロカプセルを製造することができる。また、製造中使用する有機溶媒の量も油中乾燥法より少量ですむことなどから本発明方法は工業的生産上有利である。

また、本発明方法によって製造されたマイクロカプセルは、製造工程中でマイクロカプセル同志の凝集が少なく、球形状のよく整ったマイクロカプセルを得ることができること、また、油層中の溶媒の脱着工程の制御が容易で、それによって、薬物放出速度を左右するマイクロカプセルの表面構造（たとえば薬物の主な放出経路となる細孔の径および大きさなど）を調節することが出来ることなど多くの長所を有している。

本発明のマイクロカプセルは、そのまま細粒剤として生体に投与することができるが、また、様々な製剤に成型して投与することもでき、そのよ

りな製剤を製造する際の原料物質としても使用され得る。

上記製剤としては、注射剤、経口投与製剤(例、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤)、経鼻投与製剤、坐剤(例、直腸坐剤、経坐剤)などが挙げられる。

たとえば、本発明のマイクロカプセルを注射剤とするには、本発明のマイクロカプセルを分散剤(例、Tween 80, HCO 60(日光ケミカルズ製)、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど)、保存剤(例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジールアルコール、クロロブタノールなど)、増粘剤(例、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖など)などと共に水性懸濁剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、桐実油、コーン油などの植物油、アロビレングリコールなどに分散して油性懸濁剤に成形され、徐放性注射剤とする。

さらに、上記のマイクロカプセルの徐放性注射剤は、懸濁剤として、上記の組成以外に、賦形剤

(たとえば、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、ブドウ糖など)を加えて、再分散した後、凍結乾燥もしくは噴霧乾燥して固型化し、同時に、注射用蒸留水あるいは適当な分散媒を加えると、より安定した徐放性注射剤が得られる。

本発明のマイクロカプセルをたとえば錠剤にするには、一般に公知の製法に準じ、たとえば賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプンなど)、崩壊剤(例、デンプン、炭酸カルシウムなど)、結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど)または消沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など)などを添加して圧縮成形する。

本発明のマイクロカプセルをたとえば経鼻投与製剤にするには、固状、半固状または液状のものに成形され、いずれも一般に用いられる製法で行なうことができる。たとえば、上記固状のものとしては、該マイクロカプセルをそのまま、あるいは

は賦形剤(例、グルコース、マンニトール、デンプン、微結晶セルロースなど)、増粘剤(例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など)などを添加、混合して粉状の組成物とする。上記液状のものとしては、注射剤の場合とほとんど同様で、油性あるいは水性懸濁剤とする。半固状の場合は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状のものがよい。また、これらはいずれも、pH調節剤(例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど)、防腐剤(例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど)などを加えてもよい。

本発明のマイクロカプセルを坐剤とするには、油性または水性の固状、半固状あるいは液状のものを自公知の方法で製造しうる。上記組成物に用いる油性基剤としては、マイクロカプセルを溶解しないものであればよく、たとえば高級脂肪酸のグリセリド(例、カカオ脂、ウイテプゾル類(ダイナマイトノーベル社)など)、中級脂肪酸(例、ミグリオール類(ダイナマイトノーベル社)

など)、あるいは植物油(例、ゴマ油、大豆油、桐実油など)などが挙げられる。また、水性基剤としては、たとえばポリエチレングリコール類、アロビレングリコール、水性ゲル基剤としては、たとえば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

本発明の徐放製剤の投与量は、主薬である本発明性薬物の種類と含量、剤形、薬物放出の持続期間、投与対象動物(例、マウス、ラット、ウマ、ウシ、人等の温血哺乳動物)、投与目的により極々異なるが、該主薬の有効量であればよい。たとえば、人に1回あたりの投与量として、マイクロカプセルの重量が約1gないし10g、好ましくは約10gないし2gの範囲から、適宜選択することができる。なお、上記注射剤として投与する場合の懸濁溶液の容量は、約0.1ないし5ml、好ましくは約0.5ないし3mlの範囲から適宜選ぶことができる。

このようにして、通常の一回投与量より多い有効量の水溶性薬物、薬物保持物質および生体適合

性のある高分子重合体よりなり、長期間にわたって薬物を持続的に放出させることができるマイクロカプセルとして調製された医薬組成物が得られる。

本発明の徐放製剤は、たとえば次の特徴を有する。

(1) 種々の投与剤形で水溶性薬物の徐放性が得られ、特に注射剤においては期待される治療を行なうのに、長期間投与が必要な場合、毎日投与するかわりに、一週間に一回、一月間に一回、あるいは一年間に一回の注射で、所望の薬理効果が安定して得られ、従来の徐放性製剤に比較して、より長期にわたる徐放性が得られる。

(2) 生体内分解型高分子重合体を用いた注射剤として投与する場合は、埋込みなどの外科手術が一切不用で、一般の懸濁注射剤とまったく同様に容易に皮下および筋肉内に投与でき、再び取り出す必要がない。

また、腫瘍、炎症部位あるいはレセプターの存在する局所などにも直接投与でき、全身での副作用

用を軽減し、効率よく長期にわたりその標的器官に薬物を作用させることができ、作用の増強が期待される。さらに、加藤らによって提唱されている腎臓癌、肺癌などの血管栓塞療法しランセット(Lancet)、第Ⅱ巻、第479～480頁、(1979年)の際の動脈内投与にも用いることが可能である。

(3) 主薬の放出が連続的で、ホルモン拮抗剤、レセプター拮抗剤の場合などにおいては、毎日の頻回投与よりも強い薬理効果が得られる。

(4) 薬物保持物質を用いているので、従来の液中乾燥法よりも、マイクロカプセル中に水溶性薬物を効率よく取込ませることができ、微細な、球状の整ったマイクロカプセルを得ることができる。

(5) マイクロカプセル壁を形成する高分子重合体から、その溶媒の脱着速度を変化させることにより、薬物放出速度を左右するマイクロカプセル表面の細孔の数と大きさを調整することができる。

以下に実験例および実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

実験例 1

TAP-144は、成熟雌性ラットに高投与量の頻回投与を行なうと、下垂体-性腺系の脱感受性によって、その発情周期が発情間期(diestrus)で停止する。そして、この発情周期の停止は、TAP-144の投与を中止することによって速かに回復することが知られている。そこで、この雌性ラットの発情周期の停止を指標にして、後述の実施例1で調製した8種類のマイクロカプセル中、それぞれ種類異なる重合体で調製した7種類のマイクロカプセルと、内水液中に溶解させるTAP-144の量を $\frac{1}{2}$ あるいは2.5倍に変化させ、他は同様の方法で調製した2種類のマイクロカプセル(マイクロカプセルNo.039および0310)について、作用の持続性を検討する。すなわち、少なくとも1週間以上の確固試験によって選別した正常な4日の発情周期を示す1群5匹のSD系雌性ラット(14～16週齢)の後頸部皮下に、TAP-144として3mg/kgの投与量で、それぞれのマイクロカプセルを注射する。そ

の後、毎日、確固試験を行い、発情周期の変化を観察する。なお、注射に際しては、精製ゴマ油に分散させた油性懸濁液と、0.2% Tween 80、0.5% ソジウムカルボキシメチルセルロース、0.14% メチルパラベン、0.014% プロピルパラベン、および8% D-ソルビトールの注射用蒸留水溶液に分散させた水性懸濁剤として行なう。

結果を表1に示す。表1から明らかなように、本発明のいずれのマイクロカプセルにおいても、所望する良好な作用の持続性を有することが分かる。

(以下余白)

表 1

マイクロカプセル 処方	作用持続時間(日) a)
水性 031	105以上
水性 033	19.0±0.6
油性 033	19.2±0.5
水性 034	123以上
水性 035	59.0±7.6
水性 036	117.2±1.8
水性 037	39.8±1.8
水性 038	35.0±1.3
水性 039	60.0±6.2
水性 0310	19.6±0.4

a) 5匹の平均値±標準偏差

底035においても1週後に著明な睪丸と精のうの重量低下がみられる。これらの結果から、本発明によるTAP-144の徐放性注射剤が良好な持続作用を有していることが分かる。

(以下余白)

表 2

時間	臓器	マイクロカプセル底032		マイクロカプセル底035	
		油 性	水 性	油 性	水 性
1 週	睪 丸	58.1±8.3**	57.9±7.4**	62.4±5.3***a)	
	前立腺	94.6±4.7	92.9±9.9	86.7±7.9	
	精のう	67.6±10.6	62.7±10.7*	66.4±7.7*	
2 週	睪 丸	53.4±6.5**	55.1±10.6*		
	前立腺	67.2±6.3**	85.1±7.3		
	精のう	39.5±6.3**	56.2±7.8*		
4 週	睪 丸	77.1±5.7**	58.0±5.7**		
	前立腺	97.4±4.6	87.2±5.9		
	精のう	89.3±2.7	80.5±6.4*		

a) 対照群(無処置の無処置ラット)の減重率に對する割合(%),

** t-検定において対照群に對して高度に有意差あり(P<0.01)

* t-検定において対照群に對して有意差あり(P<0.05)

実験例 2

TAP-144を雄性ラットに、高投与量で頻回投与すると、雌性ラットにおけると同様に、下垂体-性腺系の脱感受性にもとづく内生性生殖器の萎縮(臓器重量の減少)が生じる。この作用を利用して、後述の実施例1で調製したTAP-144のマイクロカプセルの作用持続性を検討する。すなわち、後述の実施例1で得られる底032および底035のマイクロカプセルを、TAP-144として900μgの投与量で、SD系雄性ラット(6週齢)の後頭部皮下に注射し、1週、2週および4週後の内生性生殖器を取り出し、その重量を測定する。対照群として、同週齢の未処置ラットをとり、その同じ臓器重量に對する割合(%)を求め、表2に示す。マイクロカプセル底032投与群では、油性および水性溶媒剤の間に大きな差は見られず、睪丸で著明な重量低下が4週間にわたって持続していることが示される。精のうにおいても、顕著な重量低下が見られ、2週後まで有意な低下がみられる。マイクロカプセル

実施例 1

200 ㎎の TAP-144 を、あらかじめ加温 (60~70℃) して溶液状としておいた 20%ゼラチン水溶液 2.5 ml に溶解し、表 3 に示す 7 種類のポリ乳酸、あるいは乳酸-グリコール酸共重合物 (分子量 50000 のポリ乳酸については 2 回繰り返す) の 20% 濃度のジクロロメタン溶液 10 ml に加え、超音波処理 (20 KHz, 100 W, 数分間, 超音波細胞破砕器, 大岳製作所) して、充分微細な W/O エマルションを調製し、直ちに氷冷してゼラチン層を固化する。これを、あらかじめ氷冷しておいた 100 ml の 0.5% ポリビニールアルコール (ゴーセノール EG-40, 日本合成化学工業) - 1/30 M リン酸緩衝液 (pH 6.0) 中に注入し、ホモナイザー (T. K. ホモミキサー, 特殊機料工業, 30 V) で 15 秒間分散させ、W/O/W エマルションを調製する。これを、速かにロータリーエバポレーターに移し、氷冷下、ジクロロメタンを脱離させる。気泡が立たなくなった後、徐々に、恒温水浴にて 30℃ ない

し 40℃ まで加温し、有機溶媒の脱離を行なう。ガラスフィルターでろ過分取した後、蒸留水 10 ml で 5 回洗滌を行なう。これを、それぞれガラスシャーレに広げ、減圧下、1 ないし 3 日間乾燥させた後、100 メッシュの篩で篩過し、TAP-144 のマイクロカプセルを製造する。

これらのマイクロカプセル 10 ㎎を 10 ml ジクロロメタンに溶解し、10 ml の蒸留水で 10 分同振とう抽出した後、水層の TAP-144 含量を、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で定量し、マイクロカプセル中に取り込まれた TAP-144 の最初に加えた量に対する割合を取込み率として表 3 に示す。

(以下余白)

表 3

マイクロカプセル底	高分子重合物		取込み率 (%)
	乳酸/グリコール酸	分子量	
対 照	0.21	50000	6.7
	0.22	50000	5.5
	0.23	50000	1.9
本 発 明	0.31	73000	70.4
	0.32	50000	70.7
	0.33	50000	71.5
	0.34	15000	54.8
	0.35	6800	55.8
	0.36	88.7/11.3	44.0
	0.37	78.1/21.9	58.3
	0.38	54.5/45.5	53.1

表 3 から明らかなように、第 1 水層を固化せず、同様の条件で水中乾燥した場合 (対照) の取込み率は 1.9~6.7% と低く、本発明においては 44.0% ないし 71.5% の高率を得られることが示される。また、分子量 50000 のポリ乳酸で行なった同じ調製法による繰り返す実験では、ほぼ同じ取込み率が得られる。

実施例 2

あらかじめ加温 (60℃ ないし 70℃) して溶液状としておいた 20%ゼラチン水溶液に、200 ㎎の TAP-144 を加え、よく溶解する。これを暖いうちに 20% ポリ乳酸 (平均分子量 50000) - ジクロロメタン溶液に加え、実施例 1 と同様に超音波処理し、微細な W/O エマルションを調製する。これとは別に、25% グルタルアルデヒド水溶液 5 ml をジクロロメタン 5 ml で抽出 (上記超音波発生装置を用い 50 W, 2 分処理) し、その有機層を、先のエマルションに加え、4 枚羽根のロータ-ミキサーを用い攪拌しながら、室温で 6 時間反応させる。その後、これに 4 ml の

エタノールアミンを加え、攪拌しながら、さらに1時間反応させた後、これを氷冷し、あらかじめ氷冷しておいた100mlの0.5%ポリビニールアルコール-1/30Mリン酸緩衝液(pH6.0)中に注入する。

以下、実施例1と同様に、W/O/Wエマルジョンを調製し、有機溶媒を脱着させて、TAP-144のマикроカプセル(マイクロカプセル底0311)を分取する。また、上記の20%ゼラチン水溶液のかわりに、30%ヒト血清アルブミン水溶液を用いて、上記と同様グルタルアルデヒド処理し、TAP-144のマикроカプセル(マイクロカプセル底0312)を調製する。

これらのマイクロカプセルを精製ゴマ油に分散させ、TAP-144として12mg/kgの投与量で、実施例1と同様に成熱雌性ラットの皮下に注射し、その作用の持続性を検討する。

その結果、表4に示すように、約4ヶ月にわたって作用の持続がみられ、これらのマイクロカプセルが良好な徐放製剤であることが証明される。

4 家	マイクロカプセル底	保 持 物 質	作用持続時間(日) a)	
			20%ゼラチン	30%ヒト血清アルブミン
	0311		147以上	
	0312			114.8±5.9

a) 5匹の平均値±標準偏差

実施例3

乳酸-グリコール酸共重合物(組成比:88.7/11.3, 平均分子量19000)の3gを10mlジクロロメタンに溶解し、これに60℃に加温した30%ゼラチン水溶液3mlに溶解した。200mgのLH-RH拮抗物質(N-Ac-[D-Phe¹,², D-Trp³, D-Arg⁶, D-Ala¹⁰]-LH-RH)。(特開昭58-126852号公報参照)溶液を加え、実施例1と同様の操作で超音波処理し、W/Oエマルジョンを調製する。これを速かに氷冷した後、あらかじめ氷冷しておいた、0.5%ポリビニールアルコール水溶液に分散し、以下実施例1と同様にジクロロメタンを脱着させ、LH-RH拮抗物質のマイクロカプセルを分取する。

実施例4

エンケファリン誘導体(H-Tyr-D-Met(O)-Gly-EtPhe-NH-NHCOCH₃·AcOH(米国特許第4277394号, 参照), TAI-1399)500mgを、60℃に加温した20%ゼラチン水

溶液2.5mlに溶解し、これを20%ポリ乳酸(平均分子量50000)ジクロロメタン溶液10ml中に注入し、実施例1と同様の操作を行ない、W/Oエマルジョンを調製する。これを氷冷下、0.5%ポリビニールアルコール-1/30Mリン酸緩衝液(pH6.0)中で、W/O/Wエマルジョンを調製し、減圧下、ロータリーエバポレーターで有機溶媒を脱着させる。氷冷から35℃まで加温して、気泡が発生しなくなった時点で、100メッシュのふるいで篩過し、ガラスフィルターでろ取し、TAI-1399のマイクロカプセルを製造する。

このマイクロカプセルを蒸留水10mlで4回洗滌した後、0.2%Tween 80, 0.5%ソジウムカルボキシメチルセルロース, 10%マニトールの水溶液中に再分散し、凍結乾燥し、用時分散型で、約2週間以上作用が持続するTAI-1399徐放性注射剤を製造する。

実施例5

γ-インターフェロン22億単位を、加温

(60℃)した20%ゼラチン水溶液に溶解し、これを20%ポリ乳酸(平均分子量73000)ジクロロメタン溶液10mlに加え、以下、実施例1と同様の方法で、氷冷下、W/O/Wエマルションを調製し、ロータリーエバポレーターを用いて脱溶媒し、固化したマイクロカプセルをろ取り、 γ -インターフェロンのマイクロカプセルを製造する。

このマイクロカプセルを10ml蒸留水で4回洗滌し、再び、0.2%トウイーン(Tween)80, 0.5%ソジウムカルボキシメチルセルロース、8%D-ソルビール水溶液50ml中に分散し、その1mlを、それぞれ所定のガラスバイアルに小分け充填した後、凍結乾燥する。これを用時、0.4%メチルパラベン、0.04%プロピルパラベンを含む注射用蒸留水1mlで分散し、1回投与量約2500万単位の γ -インターフェロン徐放性注射剤を製造する。

実施例6

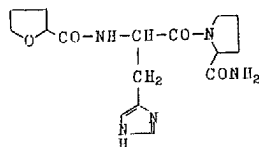
合成血中脳因子(FTS)(H-Glu-Ala-Lys

-Ser-Gln-Ala-Gly-Ser-Asn-OH)300mgとヒト血清アルブミン750mgとを蒸留水2.5ml中に溶解し、これを3%乳酸-グリコール酸共重合物(組成比:78.1/21.9, 平均分子量10000)のジクロロメタン溶液10mlに加え、実施例1と同様の方法でW/Oエマルションを調製する。これに、25%グルタルアルデヒド水溶液3mlのジクロロメタン抽出液3mlを加え、攪拌下、5時間反応させる。これに、エタノールアミン3mlを加えて、さらに1時間攪拌する。このW/Oエマルションを0.5%ポリビニールアルコール水溶液100ml中に注入し、以下、実施例1と同様の方法でW/O/Wエマルションを調製し、ロータリーエバポレーターを用いて脱溶媒し、固化したマイクロカプセルを分取する。

このマイクロカプセルを実施例5と同様の分取媒20mlに再分散して、その2mlづつをガラスバイアルに分注した後、凍結乾燥を行い、1回投与量約15mgのFTSを含有する徐放性注射剤を製造する。

実施例7

式



で表わされる甲状腺ホルモン誘導体のクエン酸塩(DN-1417)500mgを、加温(60℃)して溶液状とした2%寒天水溶液2.5mlに溶解し、20%ポリ乳酸(平均分子量50000)ジクロロメタン溶液10ml中に加え、以下、実施例1と同様の方法でW/Oエマルションとした後、氷冷下でW/O/Wエマルションを形成し、有機溶媒を脱着し、DN-1417のマイクロカプセルを製造する。

このようにして得られたマイクロカプセルをろ取りして、40℃で24時間減圧乾燥した後、100メッシュのふるいで篩過し、その500mgをバイアル充填し、用時分散して用いるDN-1417約75mg含有の徐放性注射剤を製造する。

実施例8

乳酸-グリコール酸共重合物(組成比:54.5/45.5, 平均分子量:20000)の2%を10mlジクロロメタンに溶解し、これに、あらかじめ加温(約60℃)して溶液状とした400mgマイトマイシンCの20%ゼラチン水溶液3mlを加えさらにこれを、実施例1と同様の操作を行ないマイトマイシンCのマイクロカプセルを調製する。

これを減圧乾燥した後、100メッシュのふるいで篩過し、その200mgをとり、用時分散して用いるマイトマイシンC約20mgを含有する徐放性注射剤とする。

実施例9

20%乳酸-グリコール酸共重合物(組成比:78.1/21.9, 平均分子量:10000)のジクロロメタン溶液に、あらかじめ加温して溶液状とした硫酸ゲンタマイシン1.5%含有の20%ゼラチン水溶液3mlを加え、さらにこれを実施例1と同様の操作に付してマイクロカプセル

を調製する。

これを減圧乾燥した後、篩過して、その350
mgをとり、用時分散して用いるゲンタマイシン約
100mgを含有する徐放性製剤を製造する。

実施例10

ポリ乳酸（平均分子量：15000）3gを
10mlジクロロメタンに溶解し、これにあらか
じめ調製した43000単位の血液凝固因子の第Ⅷ
因子および15mgのクエン酸ナトリウムを含有す
る20%ゼラチン水溶液3mlを加え、さらにこれ
を実施例4と同様の操作を行ないマイクロカプセルを調製する。

これを、再分散する際に20mlの分散媒を用い、
その2mlづつをバイアルに充填した後、凍結乾燥
し、用時分散型で1バイアル中約3000単位の
血液凝固第Ⅷ因子を含有する徐放性注射剤を製造
する。

実施例11

スルピリン2gを、あらかじめ加温溶解した
20%ゼラチン溶液3mlに溶解し、これを乳酸-

温溶解した20%ゼラチン溶液2.5mlに溶解し、
これをポリ乳酸（平均分子量50000）の20
%ジクロロメタン溶液10mlに加え、以下実施例
1と同様の方法で、注射用塩酸メチルエフェドリン
のマイクロカプセルを製造する。

実施例15

塩酸クロルプロマジン1gを、あらかじめ加温
溶解した20%ゼラチン溶液3.0mlに溶解し、
これを乳酸-グリコール酸共重合体（88.7/
11.3，平均分子量19000）の20%ジク
ロロメタン溶液10mlに加え、以下、実施例1と
同様の方法で、注射用塩酸クロルプロマジンのマ
イクロカプセルを製造する。

実施例16

メタンスルホン酸ブリジノール50mgをあらか
じめ加温溶解した30%ゼラチン溶液3.0mlに
溶解し、これを乳酸-グリコール酸共重合体
（78.1/21.9，平均分子量10000）
の30%ジクロロメタン溶液10mlに加えて、以
下、実施例1と同様の方法で、注射用メタンスルホン酸

グリコール酸共重合体（54.5/45.5，平
均分子量20000）の25%ジクロロメタン溶
液10mlに加えて、以下、実施例1と同様の方法で
マイクロカプセルを製造する。

実施例12

塩酸モルヒネ500mgを、あらかじめ加温溶解
した20%ゼラチン溶液2.5mlに溶解し、これ
をポリ乳酸（平均分子量15000）の20%ジ
クロロメタン溶液10mlに加えて、以下、実施例1
と同様の方法で調製し、徐放性を示す注射用マイ
クロカプセルを製造する。

実施例13

ジクロフェナックナトリウム150mgを、あら
かじめ加温溶解した20%ゼラチン溶液2.5ml
に分散溶解し、これをポリ乳酸（平均分子量
15000）の20%ジクロロメタン溶液10ml
に加えて、以下、実施例1と同様の方法でマイク
ロカプセルを製造する。

実施例14

塩酸メチルエフェドリン1gを、あらかじめ加

ブリジノールのマイクロカプセルを製造する。

実施例17

塩酸クロルジアセボキシド600mgを用い、実
施例11と同様の方法で、マイクロカプセルを製
造する。

実施例18

メトクロプロミド800mgを用い、実施例12
と同様の方法で、注射用メトクロプロミドのマ
イクロカプセルを製造する。

実施例19

イミプラミン1gを用い、実施例15と同様の
方法で、注射用イミプラミンのマイクロカプセル
を製造する。

実施例20

塩酸ジフェンヒドラミン750mgを用い、実施
例14と同様の方法で、注射用塩酸ジフェンヒド
ラミンのマイクロカプセルを製造する。

実施例21

塩酸エチレフリン750mgを用い、実施例15
と同様の方法で、注射用塩酸エチレフリンのマ

クロカプセルを製造する。

実施例 22

塩酸プロプラノール 300 ㊞を用い、実施例 14と同様の方法で、注射用塩酸プロプラノールのマイクロカプセルを製造する。

実施例 23

塩酸オキシフェドリン 250 ㊞を用い、実施例 12と同様の方法で、注射用塩酸オキシフェドリンのマイクロカプセルを製造する。

実施例 24

ペントリニウム 800 ㊞を用い、実施例 11と同様の方法で、ペントリニウムのマイクロカプセルを製造する。

実施例 25

塩酸フェンフォルミン 1 ㊞を用い、実施例 13と同様の方法で、塩酸フェンフォルミンのマイクロカプセルを製造する。

実施例 26

ヘパリンナトリウム 200 万単位を用い、実施例 15と同様の方法で、ヘパリンナトリウムのマ

イクロカプセルを製造する。

実施例 27

アドレノクロムモノアミノグアニジンメタンスルホン酸塩 400 ㊞を用い、実施例 12と同様の方法で、注射用マイクロカプセルを製造する。

実施例 28

イソニアジド 800 ㊞を用い、実施例 16と同様の方法で、注射用イソニアジドのマイクロカプセルを製造する。

実施例 29

リン酸ナトリウムブレドニゾロン 750 ㊞を用い、実施例 15と同様の方法で、リン酸ナトリウムブレドニゾロンのマイクロカプセルを製造する。

実施例 30

酒石酸レバロルフアン 100 ㊞を用い、実施例 16と同様の方法で、注射用酒石酸レバロルフアンのマイクロカプセルを製造する。

代理人 弁護士 天 井 作 次

